ITEM 291 : TRAITEMENT DES CANCERS

Indications générales	Cancer localisé	= **Traitement curatif local** : - **Chirurgie** (le plus souvent) et/ou **radiothérapie** ± Traitement complémentaire systémique pré-opératoire (néo-adjuvant) et/ou post-opératoire (**adjuvant**) : **chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie**
	Cancer loco-régional avancé	= **Traitement à but curatif** : - Soit schéma identique au cancer localisé : **chirurgie** et/ou **radiothérapie** ± **traitement complémentaire systémique** - Soit association **radiothérapie + chimiothérapie** si chirurgie impossible
	Cancer métastatique	- Généralement seule la **chimiothérapie** est indiquée - **Traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie)** généralement inutile, parfois nécessaire à titre symptomatique seulement

CHIRURGIE

Type de chirurgie			- **Curative/carcinologique** : 1er temps explorateur (avec prélèvements éventuels), puis exérèse complète de la tumeur en marges saines, et curage ganglionnaire ➙ envoi de toutes les pièces en anatomo-pathologie - **Cytoréduction** : exérèse la plus complète possible de la tumeur - **Palliative** : soulagement des symptômes liés à la tumeur (colostomie…) - **Métastatique** : exérèse de métastase à but curatif ➙ seulement si tumeur primitive localement contrôlée, métastase généralement unique ou oligo-métastatique (< 5) et exérèse R0 réalisable - **Reconstructrice** : à visée esthétique (sein…) ou fonctionnelle (cancer ORL…) - **Conservatrice** : essayant de conserver le plus de tissu sain possible (tumorectomie du sein…) - **Préventive** : exérèse de l'organe avant la survenue d'un cancer
Anapath			- **Examen anatomopathologique de la/des pièce(s) opératoire(s)** : marges d'exérèse (R0, R1 ou R2) - **Examen anatomopathologique des ganglions réséqués** : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés - **Examen extemporané** possible : analyse histologique pendant la chirurgie après le temps exploratoire pour décider de la suite du geste selon le caractère bénin/malin et la qualité de l'exérèse
Bilan pré-opératoire			- **Fonction de l'organe concerné** ➙ évaluer la **fonction post-exérèse prévisible** - **Bilan du terrain** et **des comorbidités**
	Etat général	**Echelle de Karnofsky**	= De 0% à 100%, par paliers de 10% : - **100%** : asymptomatique - **50%** : besoin d'une assistance et de soins médicaux fréquents - **0%** : décédé
		Performans Status = score OMS	- **PS 0** : activité normale sans restriction - **PS 1** : limité pour les activités physiques importantes, mais ambulant et capable de fournir un travail léger - **PS 2** : patient incapable de travailler, mais alité < 50% du temps de la journée - **PS 3** : patient alité ou au fauteuil > 50% du temps de la journée - **PS 4** : patient grabataire, confiné au lit - **PS 5** : décédé
EI			- De manière générale : **infection du site opératoire, hématome, hémorragie, douleur, fistule, complications du décubitus, insuffisance d'organe, complications liées à l'anesthésie** ➙ Dépendent de l'organe, de l'importance de l'exérèse, de l'état général et des comorbidités du patient

RADIOTHERAPIE

= Radiation ionisante :
- **Altération directe des molécules biologiques**
- **Radiolyse de l'eau** avec **formation de radicaux libres oxydants** : principal mécanisme d'action

Effet principalement sur **l'ADN** : 1 Gy → 40 cassures double-brins, 1000 cassures simple brin, 5000 lésions de bases

Généralités

Méthode	**Radiothérapie externe** : rayonnement à base de photons généralement, délivrés de façon externe au patient par une source radioactive ou des accélérateurs linéaires - **Radiothérapie conformationnelle** : adaptation du champ d'irradiation selon des reconstructions 3D de la tumeur obtenues à partir de l'imagerie - **Radiothérapie focalisée** : dose intense sur une zone ciblée (**cyberknife**, **radiothérapie stéréotaxique**) **Curithérapie** : source radioactive placée au contact direct de la zone à traiter
Utilisation	= **Curative** exclusive (en monothérapie) ou adjuvante (en association) ou **palliative**
Paramètres	- **Dosée délivrée** = dose totale absorbée par la tumeur en Gy - **Etalement** = durée totale de l'irradiation en jours : protège les tissus à renouvellement rapide - **Fractionnement** = nombre de séances nécessaires pour délivrer la dose totale (généralement 1,8 à 2,5 Gy par séances x 4-5 séances/semaine) - **Volume d'irradiation** (pour les techniques conformationnelles)
Sensibilité tissulaire	→ Chaque tissu possède sa propre dose seuil maximale (en Gy) au delà de laquelle il existe un risque de détruire le parenchyme fonctionnel - **Moelle osseuse** = 8 Gy en totalité, 40 Gy en segmentaire - **Foie** = 30 Gy - **Gonade** = 5-15 Gy - **Cœur** = 35 Gy - **Poumon/rein** = 20 Gy - **Système nerveux central** = 45-50 Gy
Sensibilité cellulaire	- Paramètres de radiosensibilité cellulaire : forte oxygénation cellulaire, phase G2-M du cycle, radiosensibilité intrinsèque de chaque type cellulaire, capacité de réparation cellulaire → **Les cellules cancéreuses sont plus radiosensibles que les cellules saines**

Toxicité

Organe	Aiguë	Chronique
Moelle osseuse	- **Anémie** - **Neutropénie** (risque infectieux) - **Thrombopénie** (risque hémorragique)	- **Hémopathie secondaire** : - **Myélodysplasie** - **Leucémie aiguë secondaire**
Système digestif	- **Dysphagie** - **Vomissements** - **Oesophagite** - **Diarrhée**	- Colon/intestin grêle : **sténose, perforation, grélite radique** ou **rectite radique** - Estomac : **ulcération**
Système nerveux		- **Myélite radique** - **Plexite radique** - **Neuropathie radique**
Cerveau	- **Œdème cérébral** avec **HTIC**	- **Encéphalite radique** - **Démence post-radique**
Cœur	- **Péricardite** - **Tamponnade**	- **Péricardite chronique constrictive** - **Coronaropathie radique** - **Troubles de conduction**
Poumon	- **Dyspnée** - **Toux** - **Epanchement pleural**	- **Fibrose pulmonaire**
Peau et muqueuse	- **Radiodermite aiguë** : érythème, œdème, vésicule, bulle, desquamation, ulcération - **Alopécie** au niveau du crâne - **Radiomucite** : douleur, inflammation	- **Radiodermite chronique** : fibrose cutanée, atrophie, troubles de pigmentation, télangiectasies
ORL	- **Xérostomie** - **Radiomucite des VADS** : stomatite, aphte, trouble de déglutition, dysphagie, dysgeusie - **Candidose oropharyngée**	- **Xérostomie** - **Hyposialie, pathologie dentaire** - **Ostéoradionécrose de la mandibule**
Œil	- **Erythème** - **Larmoiement** - **Baisse d'acuité visuelle**	- **Cataracte** - **Syndrome sec** - **Kératite**

Toxicité

Os	- **Fracture** - **Ostéoradionécrose** - **Ostéoporose** - **Ralentissement/arrêt de croissance** chez l'enfant	**Génitale**	- **Stérilité** temporaire ou définitive - **Dysfonction érectile** - **Sécheresse vaginale** - **Sténose vaginale**

Toxicité	**Vasculaire**	- **Sténose des grosses artères**	**Thyroïde**	- **Hypothyroïde**
	Cancer	- **Cancer solide 2ndr** (surtout chez l'enfant) - **Hémopathie maligne**		
Prévention et traitement des toxicités	Toxicité digestive	- Vomissement : **sétron** (ondansétron, granisétron), **primpéran** - Diarrhée : ralentisseur du transit (**lopéramide**) - Dysphagie, oesophagite : **IPP préventif** (oméprazole)		
	Radiodermite	- Aiguë : hydratation par **crème émolliente** après les séances - **Aucune exposition solaire pendant 1 an** après la radiothérapie		
	Radiomucite	- Prévention : **remise en état bucco-dentaire**, **bains de bouche** - Traitement symptomatique : **antalgique**, **soins de bouche**, **PEC nutritionnelle** adaptée		
	Neuro	- **Corticothérapie préventive** si risque d'œdème cérébral avec HTIC - Anticonvulsivant préventif : rivotril		
	ORL	- Avant radiothérapie : - **Bilan stomatologique** : **examen clinique + panoramique** - **Remise en état buccodentaire** - **Gouttières fluorées** à porter à vie 5 minutes/jour - Xérostomie, hyposialie : boire régulièrement - Arrêt de l'alcool et du tabac avant et pendant la radiothérapie		
	Génitale	- **Conservation de sperme au** CECOS - **Transposition ovarienne** ou **cryoconservation** - **Protection des organes génitaux pendant la radiothérapie** (cache)		
	Oculaire	- **Collyre de sérum physiologique** en cas de sécheresse oculaire - **Protection oculaire** pendant la radiothérapie		
Cas particulier	**Curie-thérapie**	= Utilisation de sources radioactives (**iridium 192, césium 137, iode 125**) placées dans l'organisme - **Curithérapie endocavitaire** (utéro-vaginale…), **endoluminale** (endobronchique, oesophagienne…) ou **interstitielle** (source implantée dans la tumeur : prostate…) - Curithérapie à **haut débit de dose** (> 12 Gy/heure) : pendant quelques minutes, répété 2-10 fois - Curithérapie à **bas débit de dose** (< 2 Gy/heure) : source radioactive laissée de façon continue pendant plusieurs jours lors d'une hospitalisation en chambre protégée plombée - **Cancer de la prostate** : mise en place définitive sous AG de grains d'iode 125		
		Effets secondaires	= Limités par rapport à la radiothérapie externe : **radionécrose, rougeur, inflammation cutanéo-muqueuse**…	
		Indication	- **Cancer de la prostate localisé à faible risque** - **Cancer du col de l'utérus** - **Cancer cutané** - Rarement **cancer bronchique** ou **de l'œsophage**	
		Précaution	= **Protection de l'entourage,** notamment les enfants et les femmes enceintes, surtout après curithérapie de prostate (ne pas prendre longtemps les enfants sur les genoux)	

CHIMIOTHERAPIE

= Molécules entraînant un **arrêt du cycle cellulaire** (**cytostatique**) et/ou une **mort cellulaire** (**cytotoxique**) par apoptose
- Principes : traitement précoce, intensif, court, à dose maximale tolérée, adapté à la surface corporelle et à la fonction rénale
- Utilisation : - **Néo-adjuvante** : réduire la masse tumorale (pour permettre une chirurgie conservatrice ou plus complète ou agir précocement sur les micro-métastases (évite la survenue de MT ultérieures)
  - **Adjuvant** : ↘ rechutes, action sur les micro-métastases, ↗ survie
  - **Concomitante avec la radiothérapie** : ↗ l'efficacité de la radiothérapie
- But : **curatif** (généralement associée à d'autres traitements) ou **palliatif** (améliorer la survie et/ou la qualité de vie)
- Administration : en continu, en dose unique ou de façon intermittente (hebdomadaire…)

Nomenclature	Cures		- **Cycle de traitement** = cure ou cycle : **Cn** (où n est le numéro du cycle), début à **J1**, fin à **Jx** (x : durée séparant 2 cycles), administré à jours J fixes ➝ Exemples : C1, J1, J8, J15, J1=J28 : 1ère cure, administré à J1, J8 et J15 avec pause d'une semaine jusqu'à J28, reprise de la 2ème cure à J28 - **Intercure** : période séparant l'administration de 2 cures de chimiothérapie
	Effets indésirables		- **Grade NCI CTCAE** : selon la sévérité de l'effet indésirable ➝ Exemple pour la neutropénie : grade 2 = 1 à 1,5 G/L, grade 3 = 0,5 à 1 G/L, grade 4 < 0,5 G/L
	Dose-intensité		= Rapport entre la dose totale administrée sur une durée d'intérêt : **dose totale/nombre de semaines** - Une augmentation de la dose-intensité est souvent associée à une meilleure efficacité
Mesures générales	Mesures pré-thérapeutiques		- Mise en place d'une voie d'abord veineuse centrale : **pose d'une chambre implantable** (PAC) - Bilan spécifique selon les molécules : **ETT** (anthracycline), **EFR** (bléomycine)… - **Consultation au CECOS** chez tout homme jeune avant le 1er cycle - Chez la femme : vérifier **l'absence de grossesse** (hCG), prescrire si besoin une **hormonothérapie de conservation ovarienne** ou discuter la **conservation ovarienne**
	Avant chaque cure	Bilan	- Bilan clinique : **poids, température, score OMS, signes infectieux** - Bilan biologique : **NFS, iono, créatininémie** avec calcul de clairance, **bilan hépatique** - A la sortie : remettre une ordonnance pour une **NFS en urgence en cas de fièvre**
		Contre-indication	- **Syndrome infectieux clinique** : fièvre, point d'appel infectieux - NFS : **thrombopénie < 100 G/L** ou **PNN < 1,5 G/L**
		CAT	- **Tolérance clinico-biologique bonne** : poursuite avec le même schéma thérapeutique - **Toxicité sévère** (grade 3 ou 4) : diminution des doses, traitement préventif spécifique - **Effet indésirable non résolu** : report de cure
Toxicité générale	Hémato-logique	Aiguë	- **Anémie** - **Thrombopénie** (risque hémorragique) - **Neutropénie** (risque infectieux) - **Syndrome de lyse tumorale** (hémopathie surtout) : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, ↗ LDH, risque d'IRA par nécrose tubulaire aiguë
	Digestif		- **Mucite** (particulièrement buccale) - **Aphtes** - **Nausées, vomissements** - **Diarrhées**
	Cutané et muqueux		- **Alopécie** (non systématique : rare/absent sous **5-FU, carboxiplatine, oxaliplatine** ou **méthotrexate**) - **Xérose cutanée, éruption cutanée** - **Toxicité unguéale**
	Allergie		- **Anaphylaxie** : surtout **bléomycine** et **taxol**
	Génital		- **Infertilité aiguë transitoire** - **Stérilité définitive** - **Ménopause précoce** chez la femme - **Risque tératogène** : double contraception efficace si besoin, contre-indication à l'allaitement
	Cancer		- **Cancer secondaire, LAM, syndromes myélodysplasiques**
ANTI-METABOLITE	= Analogue structural de base purique ou pyrimidique ou inhibiteur de synthèse de l'acide folique : - Efficacité en phase S : meilleure efficacité si prolongé (administration continue ou répétée)		
	Pyrimidique	**5-FU Capécitabine**	- **Toxicité cardiaque par vasospasme coronaire** : angor, SCA, insuffisance cardiaque - Surtout si traitement oral (capécitabine) : - **Diarrhée** - **Syndrome main-pied**
		Gemcitabine	- **Syndrome pseudo-grippal** - **Microangiopathie thrombotique**
	Purique	**Fludarabine**	- **Lymphopénie CD4**

ALKYLANTS *et apparentés*	Folique	**Méthotrexate**		- **Néphrotoxicité** : nécrose tubulaire aiguë par **précipitation intra-tubulaire** - **Pulmonaire** : **fibrose interstitielle** - **Hépatotoxicité** : **cytolyse, cirrhose** - Contre-indiqué avec les AINS (risque de sur-toxicité)
		Pemetrexed		- **Anémie**
		→ Supplémentation en **acide folique** : limite les effets toxiques (anémie…)		
	= **Liaison covalente avec l'ADN** formant un **groupement alkyl** : inhibition de la transcription et de la réplication en empêchant l'activité des polymérases ou par cassures simples ou doubles brins			
	Moutarde à l'azote = oxaza-phophorine	**Cyclophosphamide Ifosfamide**		- **Cystite hémorragique** - **Cancer de vessie** (rare) → Protecteur vésical **: uromitexan (Mesna®)** systématique - Ifosfamide = **encéphalopathie aiguë** (trouble de vigilance, sndrome cérébelleux, syndrome extra-pyramidal) lors de la perfusion, réversible
		Autres		- **Bendamustine**
	Sels de platine (platinant ou apparenté alkylant)	**Cisplatine**		- **Toxicité rénale** : **nécrose tubulaire aiguë, IRC** → **Hyperhydratation** systématique, CI si insuffisance rénale (**DFG < 60** ml/min) - **Neuropathie périphérique sensitive superficielle et proprioceptive** - **Ototoxicité** : **acouphène, hypoacousie, surdité de perception** - **Pouvoir émétisant** très élevé - **Radiosensibilisant**
		Carboplatine		- **Myélotoxicité** importante : **thrombopénie** - **Neuropathie périphérique**
		Oxaliplatine		- Neurotoxicité cumulative : - **Neuropathie sensitive au froid** (aiguë, réversible) **- Polynévrite sensitive propioceptive** (chronique)
	Autres	- **Melphalan** (méthylant), nitroso-urée (**BCNU, CCNU, streptozotocine**), **procarbazine, témozolomide**		
INHIBITEURS DE TOPO-ISOMERASE	= **Inhibition des topo-isomérases**, intervenant lors de l'élongation et de la réplication de l'ADN - 2 types de topo-isomérases : **type 1** (fait passer un seul brin d'ADN), ou **2** (fait passer 2 brins d'ADN)			
	Inhibiteur de topo-isomérase 1	**Irinotecan**		- Risque de **syndrome cholinergique** à l'administration : diarrhée aiguë, hypersalivation → traitement par **atropine** - **Diarrhée retardée** (4 à 8 jours après perfusion) - **Hématotoxicité sévère** en cas d'ictère ou de déficit en glucurono-conjugaison (↘ les doses en cas de syndrome de Gilbert)
		Topotecan		- **Hématotoxicté** : **thrombopénie** surtout - Toxicité muqueuse : **mucite, diarrhées**
	Inhibiteur de topo-isomérase 2	Epipodo-phyllotoxine non intercalant	**Etoposide (VP16)**	- Risque de **leucémie secondaire** dose-dépendant - Hématotoxicité : **leucopénie, thrombopénie** - **Mucite** - **Cytolyse hépatique**
		Agent intercalant	**Anthracycline Doxorubicine Epirubicine Idarubicine**	- **Cardiotoxicité dose-dépendante irréversible** : ETT pré-thérapeutique, dose maximale (doxorubicine : 550 mg/m^2) → Antidote si dose cumulée élevée = **dexrazoxane** (↗ la toxicité hématologique) - **Risque de nécrose cutanée** importante en cas d'extravasation - **Très alopéciant**
POISON DU FUSEAU	Vinca-alcaloïdes	= Alcaloïdes dérivés de la pervenche : inhibe la polymérisation des microtubules lors de la mitose		
		Vinorelbine Vincristine Vinblastine		- **Neuropathie périphérique motrice** ou **centrale** - **Toxicité hématologique** - **Troubles digestifs** - **Nécrose si extravasation**
	Taxane	= Stabilisation sous forme polymérisée des microtubules par inhibition de la dépolymérisation		
		Docetaxel Paclitaxel		- **Neuropathie périphérique** : surtout au paclitaxel - **Risque d'allergie** élevé : **corticoïdes + anti-histaminique** systématique en prévention - **Colite** : risque de perforation → arrêt de la chimiothérapie - **Oedèmes périphériques, épanchement pleural** : surtout au docétaxel - **Toxicité unguéale** : onycholyse → prévention par vernis à ongle solidifiant

Autre	**Bléomycine**	= **Agent scindant** : entraîne l'ADN par scission directe de l'ADN - **Fibrose pulmonaire irréversible dose-cumulée** (280 mg) : **EFR** pré-thérapeutique et pendant le suivi ➝ Contre-indiqué si rapport DLCO/VA < 67% - **Risque d'allergie** élevé		
Prévention	Neutropénie	- **Facteur de croissance hématopoïétique G-CSF** : en prévention primaire si chimiothérapie à haut risque (risque d'aplasie fébrile > 10-20%) ou en prévention 2ndr si antécédents de neutropénie fébrile		
	Anémie	- **EPO recombinante** si Hb < 11 g/dl, corriger toute carence martiale ou en vitamine B9/B12		
	Syndrome de lyse tumorale	= Dans les hémopathies malignes, surtout leucémie aiguë et lymphome agressif - **Hyperhydratation** - **Allopurinol** (Zyloric®) ou **uricase** IV (Fasturtec®) pour éviter l'hyperuricémie		
	Nausées et vomissement	Vomissement aigu/retardé		- **Corticothérapie** IV ou *po* : avant chimiothérapie jusqu'à 4 jours après - **Anti-RNK1** = **aprépitant** (Emend®) : à J1, J2 et J3 - **Antagoniste 5HT3** = **sétron** (ondansétron Zophren®) : avant chimiothérapie puis à la demande - **Antidopaminergique** = **métoclopramide** (Primpéran®) : à la demande
		Vomissements anticipés		**- Anxiolytique** : **alprazolam** (Xanax®)
		En dernier intention		**- Neuroleptique (olanzapine, chlorpromazine)**
		CAT	Potentiel émétisant fort (> 90%)	**- Cisplatine** **- Cyclophosphamide à forte dose**	- **Aprepitant, corticoïdes, setron** en systématique - **Setron** et **métoclopramide** à la demande
			Potentiel émétisant moyen (30-90%)	**- Oxaliplatine, carboplatine** **- Cyclophosphamide à faible dose** **- Anthracycline**	- **Corticoïdes** et **setron** (sans apretipant) en systématique - **Setron** et **métoclopramide** à la demande
			Potentiel émétisant faible (10-30%)	**- 5-FU** **- Méthotrexate** **- Taxol**	- **Setron** et **métoclopramide** à la demande - Aucun traitement systématique
			Potentiel émétisant minime (< 10%)	**- Bléomycine** **- Vinca-alcaloïdes** **- Gemcitabine**	
	Toxicité cutanéo-muqueuse	- **Alopécie** : **casque réfrigérant**, prescription d'une **prothèse capillaire totale** - **Mucite** (principalement buccale : ulcérations, aphtes) : **antalgique** adapté (jusqu'au palier III), **bains de bouche au bicarbonate de sodium** ou **chlorure de sodium**, brossage des dents non traumatique		
	Toxicité rénale	- **Hyperhydratation** - Risque de syndrome de lyse (cancer hématologique) : **hypouricémiant IV** (Fasturtec®)		
	Fatigue	- Traitement non pharmacologique en 1ère intention : **conseil, psychothérapie, exercice physique** - **Corticothérapie** en 2nd intention si fatigue modérée/sévère		

THERAPIE CIBLÉE

Biothérapie

= Utilisation thérapeutique de matériel biologique (peptide, anticorps, protéine recombinante…)
- Administration généralement par **voie IV**

Anticorps

= **IgG monoclonaux** de grande spécificité, longue demi-vie :
Composition :
- **Murin** = séquences peptidiques non humaines : -**mo**-mab
- **Chimérique** = < 30% de séquences non humaines : -**xi**-mab
- **Humanisé** = < 10% de séquences non humaines : -**zu**-mab
- **Totalement humains** : -**mu**-mab

→ **Risque allergisant** selon le % de l'Ac composé de séquences non humaines
- Selon la cible : -**tu**- (tumeur), -**li**- (immunité), -**ca**- (cardiovasculaire), -**vi**- (virus), -**o**- (os)
- Ciblant un **facteur soluble** = dirigé contre un facteur de croissance produit par la tumeur ou son micro-environnement tumoral : **anti-VEGF** (bevacizumab)…
- Ciblant une **protéine membranaire** = dirigé contre une protéine exprimée directement par la cellule tumorale : **anti-CD20** (rituximab), **anti-HER2** (trastuzumab), **anti-EGFR** (cetuximab)…

Anti-VEGF

- Ciblant directement le VEGF : **bevacizumab** (Avastin®)
- Ciblant la voie de transmission du VEGF : **sunitinib**, **sorafenib**

EI	Généraux	- **HTA** - **Toxicité glomérulaire** : protéinurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale → **BU** voire **protéinurie** avant chaque cure, surveillance de la **fonction rénale**
EI	Spécifique du bévacizumab	- Risque de **saignement**, de **défaut de cicatrisation** ou de **perforation tumorale** - **Risque thrombo-embolique artériel** et **veineux** - **Toxicité cardiaque directe** : ↘ FEVG → **ETT** et **ECG** pré-thérapeutique

Anti-EGFR

- Ciblant directement l'EFGR : **cetuximab, panitumumab**
- Ciblant la partie tyrosine-kinase intracellulaire : **erlotinib, gefitinib**

EI	- Cutané : **rash acnéiforme, xérose cutanée, fissures palmo-plantaires** → Prévention : **émollients**, **tétracycline** anti-acnéique, surveillance cutanée - **Allergie**

Anti-HER2

- Ciblant le récepteur HER-2 : **trastuzumab, pertuzumab**
- Ciblant la tyrosine-kinase : **apatinib**
- Couplé à une chimiothérapie : **trastuzumab-emtansine** (TDM1)

EI	- **Toxicité cardiaque réversible** : ↘ FEVG → **ETT** pré-thérapeutique et suivi → Contre-indiqué en association aux anthracyclines - **Cytopénie** - **Allergie**

Inhibiteur de voie de transduction

Inhibiteur de kinase

= Inhibe les kinases intervenant dans les voies de transduction du signal cellulaire : analogues de l'ATP, à fort métabolisme hépatique dépendant du CYP 3A4 (interactions nombreuses)
- Administration généralement par **voie orale**

BCR-ALB	**Imatinib**	- LMC par translocation (9;22)
Multi-kinases anti-EGFR	**Sunitinib**	- Cancer du rein métastatique - GIST
	Sorafenib	- Cancer hépato-cellulaire métastatique
BRAF	**Vemurafenib**	- Mélanome métastatique avec mutation BRAF V600E

Inhibiteurs pléio-tropiques

= Cible de noumbreuses protéines des voies de transduction : **anti-prolifératif, immuno-modulateur, anti-angiogénique**

Thalidomide	= Principalement utilisé en hématologie dans le traitement du myélome - **Hautement tératogène** - **Risque thrombo-embolique** : **antiagrégant** systématique - **Neuropathie périphérique**

Inhibiteur du protéasome

= Cible le protéasome, diminuant la dégradation des protéines pro-apoptotiques

Bortezomib	= Principalement utilisé en hématologie dans le traitement du myélome - **Neuropathie périphérique** - **Hématotoxicité**

HORMONOTHERAPIE

Hormonothérapie = blocage de la stimulation hormonale par ↘ de la production hormonale
- Cancer hormono-dépendant = tumeur exprimant des récepteurs hormonaux, stimulant la prolifération : cancer du **sein**, cancer de la **prostate** et cancer de **l'endomètre**

Mécanisme	Castration chimique	**Analogue de la LH-RH**	= **Enantone, decapeptyl, zoladex** : ↘ LH et FSH - EI : **ostéroporose**, risque **d'effet « *flare up* »** à l'instauration
	Inhibition de synthèse	**Anti-aromatase**	= **Anastrazole, létrozole, exemestane** : inhibition de la transformation périphérique des androgènes en oestrogènes - EI : **arthralgie, myalgie**
		Anti-androgénique	= **Acétate de cyprotérone** : rarement utilisé
	Action directe sur les récepteurs	**Anti-oestrogénique**	= 2 types : - **Tamoxifène** : inhibiteur compétitif réversible - **Fulvestrant** : inhibiteur non compétitif irréversible - Effet paradoxal sur l'utérus : **hypertrophie endométriale, cancer de l'endomètre** - **Risque thrombo-embolique** - Ne favorise pas l'ostéoporose
		Anti-androgène non stéroïdien	= **Bicalutamide, flutamide, nilutamide** - EI : **gynécomastie douloureuse**
Effets secondaires	Privation hormonale	- **Hypogonadisme, syndrome climatérique** : **bouffées vasomotrices**, **sécheresses cutanéo-muqueuses** - **Troubles sexuels** - **Augmentation du risque thrombo-embolique** - **Prise de poids** - **Dyslipidémie** - **Stérilité** (réversible) - **Ostéoporose** (sauf anti-oestrogènes)	
Prévention	- **Effet « flare up » sous agoniste LH-RH** = production de LH lors de l'introduction, pouvant provoquer une croissance tumorale rapide : association d'un anti-androgène périphérique pour **blocage androgénique complet** - **Ostéoporose** : ostéodensitométrie, supplémentation en vitamine D ± biphosphonates - **Cancer de l'endomètre** : surveillance par **échographie pelvienne annuelle**, **biopsie de l'endomètre** si métrorragie - **Grossesse** : toute grossesse est contre-indiquée → risque de récidive et risque lié au développement fœtal sous traitement hormonal		

IMMUNOTHERAPIE

= Induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace

Type	**Immunothérapie non spécifique**		= Réactivation non spécifique des défenses immunitaires (LT cytotoxique anti-tumoral…) - Médicament : **interféron α, interleukine 2** - Utilisé dans le mélanome ou le cancer rénal : efficacité modeste, effets secondaires importants
	Immunothérapie ciblée	**Ac anti-CTLA4**	= **Ipilimumab** : indiqué dans le mélanome métastatique - Risque de **maladie auto-immune** : **entérocolite, dysthyroïdie, panhypophysite, polyarthralgie auto-immune**
		Autres cibles	- **PD1** et **PD1L** : **pembrolizumab, nivolumab**
	Immunothérapie cellulaire		= Cellules T génétiquement modifiées pour exprimer un Récepteur Antigénique Chimérique (CAR), cellules T modifiées *in vitro* puis réinjectés…
	Allogreffe de moelle osseuse		= Induction d'un effet greffon vs tumeur : les lymphocytes du donneur vont s'activer contre les cellules tumorales (et non tumorales)